



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑫ **Offenl gungsschrift**  
⑩ **DE 100 02 304 A 1**

⑤1 Int. Cl.<sup>7</sup>:  
**A 61 K 31/54**

②1 Aktenzeichen: 100 02 304.5  
②2 Anmeldetag: 20. 1. 2000  
④3 Offenlegungstag: 26. 7. 2001

DE 100 02 304 A 1

⑦1 Anmelder:  
Herdeis, Claus, Prof. Dr., 80809 München, DE; Weis,  
Christian Edwin, Dr., 97297 Waldbüttelbrunn, DE  
  
⑦4 Vertreter:  
Andrae Flach Haug, 81541 München

⑦2 Erfinder:  
gleich Anmelder

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

- ⑤4 Verwendung von 1,1-Dioxo-perhydro-1,2,4-thiadiazinen zur Behandlung von Neurodermitis (Atopisches Ekzem)
- ⑤7 Die Erfindung betrifft die Verwendung von 1,1-Dioxo-perhydro-1,2,4-thiadiazinen, insbesondere von Tauroolidin oder Taurultam, zur topischen Behandlung von Neurodermitis bzw. zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen zur Behandlung von Neurodermitis.

DE 100 02 304 A 1

## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von 1,1-Dioxo-perhydro-1,2,4-thiadiazinen zur topischen Behandlung von Neurodermitis bzw. zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen, die gegen Neurodermitis wirksam sind.

Die Bezeichnung Neurodermitis wurde ursprünglich als Sammelbegriff für stark juckende Dermatosen, bei denen eine Beteiligung des Nervensystems vermutet wurde, verwendet. Heute ist die Verwendung des Begriffs im wesentlichen auf Neurodermitis constitutionalis (andere Namen: atopisches Ekzem, atopische Dermatitis, endogenes Ekzem, Neurodermitis atopica, Prurigo Besnier; besondere Erscheinungsformen bzw. Vorläuferformen: Milchschorf, Säuglingsekzem) beschränkt. Die Erkrankung wird heute als für die Betroffenen quälende und auch psychisch belastende Zivilisationskrankheit angesehen, und insbesondere ihre verbreiteten schweren, langdauernden Verlaufsformen im Kleinkind- und Kindesalter bereiten Eltern und Kinderärzten erhebliche Probleme.

Als mögliche Ursachen werden die verschiedensten Faktoren diskutiert. So wird die Beteiligung der Erbanlagen für die Entstehung der Neurodermitis genauso diskutiert wie Einflüsse der Umwelt. Als Umweltfaktoren, die krankheitsauslösend sein können, werden dabei insbesondere diskutiert: Luftschadstoffe, ein verändertes Wohnverhalten (zentralbeheizte Betonplatten-Bauten), vermehrte Allergen-Exposition (Haustiere, Hausstaubmilben) und möglicherweise Ernährungsgewohnheiten und Rauchgewohnheiten. Eine in letzter Zeit vermehrt diskutierte Erklärungsvariante ist die Infektionshypothese: Möglicherweise hat der Anstieg dieser atopischen Erkrankung auch damit zu tun, dass in den Industriestaaten bestimmte virale (Masern, Hepatitis) und bakterielle (Tbc) Infektionskrankheiten kaum mehr vorkommen. Dadurch ist die Th-1 getriebene Immunantwort (durch Th1-Zellen) unterfordert, und es entsteht ein relatives Übergewicht von Th2-Lymphozyten, die für den Ablauf dieser atopischen Erkrankungen kennzeichnend sind (siehe Deutsche Apothekerzeitung, 139. Jahrgang, Nr. 40 vom 7.10.1999, Seite 43-46). Nach aktuellen Erkenntnissen scheint beim aktiven atopischen Ekzem außerdem der grampositive Erreger *Staphylococcus aureus* eine besondere Rolle zu spielen. So ist dieser Keim das mikrobiologische Agens einer häufigen Komplikation der Neurodermitis, des impetiginisierenden atopischen Ekzems, das gekennzeichnet ist durch honiggelbe Krustenbildungen.

Zur Therapie der Neurodermitis kommen neben Versuchen, die Erkrankung durch Umstellung von Lebensweise und Ernährung positiv zu beeinflussen, cortisonhaltige Salben und Antibiotika zum Einsatz, wobei allerdings bei letzteren wegen zunehmender Resistenzen von *Staphylococcus aureus* gegen Penicillin und Erythromycin immer mehr auf teurere Antibiotika ausgewichen werden muß. Außerdem werden juckreizlindernde Antihistaminika (Wirkstoff: Clemastin, Promethazin, Hydroxyzin, Dimetinden, Doxylamin u. a.) eingesetzt.

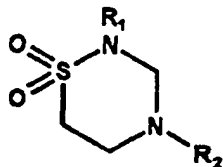
Die Behandlungserfolge sind jedoch häufig nur enttäuschend.

Es besteht daher ein dringender Bedarf nach einem neuen Mittel, das in der Lage ist, bei seiner Verwendung eine wirksame, nachhaltige Besserung von Neurodermitis-Erkrankungen bewirkt.

Es ist Aufgabe der vorliegenden Erfindung, diesen Bedarf zu stillen.

Die Aufgabe wird durch die Verwendung ausgewählter 1,1-Dioxo-perhydro-1,2,4-thiadiazine, insbesondere durch die Verwendung von Taurolidin oder Taurultam, zur topischen Behandlung von Neurodermitis bzw. zur Herstellung von topisch anwendbaren Arzneimitteln zur Behandlung von Neurodermitis gelöst.

Die Erfindung betrifft somit die Verwendung von 1,1-Dioxo-perhydro-1,2,4-thiadiazinen der allgemeinen Formel (I)

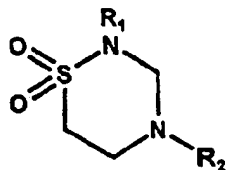


worin  $R_1$  und  $R_2$ , die gleich oder verschieden sind, Wasserstoffatome, Alkylreste mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylreste, Aarylreste oder aromatische oder heterocyclische Reste jeweils mit 3 bis 20 C-Atomen bedeuten, wobei die Reste  $R_1$  und  $R_2$  gegebenenfalls substituiert sind, oder wobei mindestens einer der Reste  $R_1$  und  $R_2$  einen Methyleneinheit bedeutet, der an das 2- oder 4-Stickstoffatom eines weiteren 1,1-Dioxo-perhydro-1,2,4-thiadiazinrings gebunden ist, zur topischen Behandlung von Neurodermitis bzw. zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen für die Behandlung von Neurodermitis.

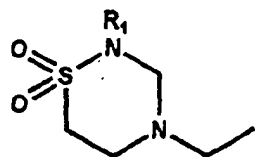
Entsprechende Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), insbesondere Verbindungen mit substituierten Resten, sind aus der CH 482 713 A bekannt, auf die ergänzend, auch was die Herstellung derartiger Verbindungen ausgehend von Taurylamid angeht, voll inhaltlich Bezug genommen wird.

Besonders bevorzugt ist die Verwendung von solchen 1,1-Dioxo-perhydro-1,2,4-thiadiazinen (I), bei denen  $R_1$  und  $R_2$  Wasserstoffatome sind (Taurultam, Ia) oder  $R_1$  ein Wasserstoffatom ist und  $R_2$  ein Rest der Formel (II) ist (Taurolidin, Ib).

Taurolidin ist eine seit über 30 Jahren bekannte Substanz (siehe CH 482 713 A), die unter die o. g. allgemeine Formel (I)



fällt, wobei im Fall von Taurolidin (Ib)  $R_1 = \text{H}$  und  $R_2$  ein Rest der allgemeinen Formel (II)



ist. Zur Herstellung der Verbindung wird als Zwischenprodukt Taurinamid ( $\beta$ -Aminoethansulfonsäureamid) benötigt, das nach den herkömmlichen Verfahren in mehrstufigen Verfahren, die eine Reihe unerwünschter Nebenprodukte liefern, hergestellt werden mußte. Durch die in den Patenten DE 195 15 976 C1 sowie insbesondere DE 197 08 782 C1 beschriebenen Verfahren können Taurinamid und damit auch Taurolidin selbst heute jedoch unter Einsatz kostengünstiger Ausgangsprodukte in hoher Reinheit und ohne problematische Nebenprodukte hergestellt werden.

Für Taurolidin wurden bereits verschiedene Anwendungen in der Humanmedizin vorgeschlagen. Die EP 0 139 534 B1 betrifft Zusammensetzungen für die prophylaktische Behandlung von Osteitis und Osteomyelitis. Ferner beschreibt beispielsweise EP 0 253 662 die Verwendung von Taurolidin in Form einer wäßrigen Lösung zur parenteralen Verabreichung bei chirurgischen Eingriffen gegen Infektionen durch Bakterien oder bakterielle Toxine. WO 92/00743 schlägt ein Verfahren zur Behandlung oder Prophylaxe von Tumoren durch Verabreichung einer effektiven Dosis von Taurolidin und/oder Taurultam vor. In der DE 35 33 612 A wird die Verwendung von Taurolidin als die Blutgerinnung hemmendes Mittel beschrieben. WO 94/03174 beschreibt ferner ein Taurolidin enthaltendes zahnmedizinisches Mittel zur Behandlung von beispielsweise Parodontitis.

Es wird davon ausgegangen, daß die Wirkungsweise von Taurolidin auf der Übertragung von Methylolgruppen auf die Hydroxyl- oder Aminogruppen von Bakterienzellwänden beruht. Im Vergleich zu Antibiotika wurde allerdings für Taurolidin eine relativ hohe minimale Hemmkonzentration gegen *Staphylococcus aureus* von 0,3–0,6 mg/ml ermittelt. Dieser Wert ließ es nicht erwarten, daß Taurolidin in Fällen, in denen bisher eine Behandlung mit Antibiotika angezeigt war, eine vergleichbare oder sogar überlegene therapeutische Wirksamkeit zeigt. Das galt auch für Fälle, bei denen zur Behandlung der Neurodermitis auf Antibiotika zurückgegriffen wurde.

Überraschender Weise erwies sich Taurolidin, und zwar insbesondere in Zusammensetzungen für topische Anwendungen, die Taurolidin als einzige oder als im wesentlichen einzige Wirksubstanz enthielten, als sehr wirksam. Insbesondere wurden dabei auch keine bei anderen topisch anwendbaren Antiseptika oder Chemotherapeutika häufig beobachteten Hautirritationen oder Hautschuppungen beobachtet, und es kam auch zu keinen beobachtbaren Resistenzen von Bakterien. Eine Erklärung für die sehr gute Gewebeverträglichkeit und sehr geringe Toxizität des Taurolidins ist vermutlich sein Abbau letztendlich zur biogenen Aminosäure Taurin, die im Blutplasma in relativ hohen natürlichen Konzentrationen vorkommt und für die sogar Schutzfunktionen für verschiedene Organe, z. B. Gefäße, nachgewiesen wurden.

Die Konzentration der 1,1-Dioxo-perhydro-1,2,4-thiadiazine (I), einschließlich ihrer evtl. Metaboliten, insbesondere des Taurolidins oder Taurultams, betragen bei den erfindungsgemäßen Verwendungen vorzugsweise 0,005 bis 10,00 Gew.-%, bevorzugt 0,01–5,0 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der topisch anzuwendenden Zubereitungen.

Für die erfindungsgemäßen Verwendungen kommen grundsätzlich alle für topische Anwendungen auf der Haut üblichen Arten pharmazeutischer bzw. dermatologischer Zusammensetzungen in Frage, z. B. Gele, Salben, Tinkturen, Lösungen, Emulsionen, Sprays, Schäume u. ä.

Die jeweils einzusetzenden Hilfsstoffe wie pharmazeutische Träger oder Emulgatoren können in Abhängigkeit von der Art des jeweiligen Produktes vom Fachmann durch einfaches Ausprobieren leicht ermittelt werden. Dabei sind in Falle der Verwendung von Taurolidin insbesondere wäßrige Systeme bevorzugt, in die der Wirkstoff einfach als Lösung eingearbeitet werden kann. Die Zusammensetzungen enthalten außerdem vorzugsweise Taurolidin als einzigen wichtigen Wirkstoff und insbesondere frei von zusätzlichen Stoffen mit hautreizender Wirkung, z. B. Wirkstoffen, die zu einem oxidativen Stress der Haut führen können. Es liegt jedoch im Bereich der vorliegenden Erfindung, zusätzliche antiseptische, pflegende oder heilende Wirkstoffe und hautpflegende Bestandteile, die die Regenerierung der durch die Neurodermitis, insbesondere in ihrer impetiginisierenden Form, oder durch Kratzen geschädigten Haut zusätzlich fördern. Es ist jedoch ein besonderer Vorteil der vorliegenden Erfindung, daß z. B. Taurolidin auch allein in einem einfachen Träger wie z. B. einem Gel auf der Basis eines Cellulosederivats eingesetzt werden kann, und daß es selbst in dieser einfachen Form alle gewünschten Wirkungen zeigt.

Die vorliegende Erfindung wird nachfolgend anhand von Beispielen für gegenwärtig bevorzugte Ausführungsformen für die beanspruchten Verwendungen, die die Erfindung illustrieren, jedoch nicht einschränken, näher erläutert.

#### BEISPIELE

##### Beispiel 1: Taurolidin – Gel (2%)

2,0 g Taurolidin werden ad 100 ml in Wasser gelöst, und in die Lösung wurde Hydroxyethylcellulose (Natrosol, 2,0 g) eingearbeitet. Das entstandene Gel wird in Aluminium- oder Kunststofftuben abgefüllt und ist direkt für topische Anwendungen geeignet.

##### Beispiel 2: Taurolidin – W/O-Creme (2%)

800 g Unguentum Cordes Salbengrundlage wird auf 60°C erhitzt. Anschließend werden 20,0 g Taurolidin in die Grundlage eingerührt, und es wird mit Wasser ad 1000 ml aufgefüllt. Die Salbe wird anschließend abgekühlt und in Aluminium- oder Kunststofftuben oder andere geeignete Gefäße abgefüllt und ist direkt für topische Anwendungen geeig-

net.

## Fallstudie zum Beleg der Wirksamkeit von Taurolidin bei der Behandlung von impetiginisierender Neurodermitis

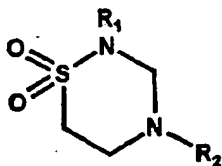
- 5 Eine 43-jährige Frau wurde mit der Diagnose impetiginisiertes atopisches Ekzem an den Händen und Füßen stationär in die dermatologische Abteilung aufgenommen. Histologisch ergab sich kein Anhalt für Psoriasis. PUVA Therapie zeigte schlechte Verträglichkeit und wurde abgebrochen. Gemäß Antibiotogramm wurde über 10 Tage Cefpodoxim gegeben, der Zustand besserte sich etwas. Nach 14 Tagen Pause wurde wegen massiver Impetiginisation eine erneute Gabe von Cefpodoxim erforderlich. Nach der Entlassung erfolgte die Anschlußbehandlung bei Bedarf mit Triclosan in Dermatop-Basiscreme. Pusteln wurden mit Kristallviolett-Lösung behandelt.

- 10 Die Besserungstendenz aufgrund der genannten Behandlung war sehr zögerlich. Daher wurde kurzfristig eine systemische Steroidtherapie eingeleitet, zunächst mit 100 mg Prednisolon in rasch ausschleichender Dosierung. Bei der Entlassung lag die Prednisolon-Dosis bei 50 mg Prednisolon, das atopische Ekzem war aber nicht komplett abgeheilt. Die weitere Behandlung erfolgte mit Dermatop-Creme, Braunol-Lösung, Kristallviolett-Lösung und Nystatin-Suspension.
- 15 Eine allergologische Testung war geplant, der Hautzustand der Patientin war allerdings zum damaligen Zeitpunkt nicht testfähig.

- Da keine Besserung der Beschwerden in Aussicht stand, wurde die Patientin an den Händen mit 2%-iger Taurolidin-Salbe (Darstellung gemäß Beispiel 2) 3 mal täglich behandelt. Nach 2 Tagen trat eine erkennbare Besserung ein, nach einer Woche Behandlungsdauer konnte ein normaler Hautzustand hergestellt werden. Die Behandlung wurde noch 1 Woche bei reduzierter Anwendungshäufigkeit (1 x täglich) fortgesetzt.

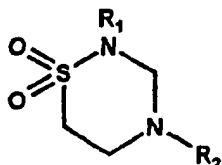
## Patentansprüche

1. Verwendung von 1,1-Dioxo-perhydro-1,2,4-thiadiazinen der allgemeinen Formel (I)



worin  $R_1$  und  $R_2$ , die gleich oder verschieden sind, Wasserstoffatome, Alkylreste mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylreste, Arylreste oder aromatische oder heterocyclische Reste jeweils mit 3 bis 20 C-Atomen bedeuten, wobei die Reste  $R_1$  und  $R_2$  gegebenenfalls substituiert sind, oder wobei mindestens einer der Reste  $R_1$  und  $R_2$  einen Methyleneinheit bedeutet, der an das 2- oder 4-Stickstoffatom eines weiteren 1,1-Dioxo-perhydro-1,2,4-thiadiazinrings gebunden ist, zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen für die topische Behandlung von Neurodermitis.

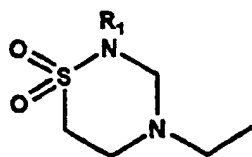
2. Verwendung von 1,1-Dioxo-perhydro-1,2,4-thiadiazinen der allgemeinen Formel (I)



worin  $R_1$  und  $R_2$ , die gleich oder verschieden sind, Wasserstoffatome, Alkylreste mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylreste, Arylreste oder aromatische oder heterocyclische Reste jeweils mit 3 bis 20 C-Atomen bedeuten, wobei die Reste  $R_1$  und  $R_2$  gegebenenfalls substituiert sind, oder wobei mindestens einer der Reste  $R_1$  und  $R_2$  einen Methyleneinheit bedeutet, der an das 2- oder 4-Stickstoffatom eines weiteren 1,1-Dioxo-perhydro-1,2,4-thiadiazinrings gebunden ist, zur topischen Behandlung von Neurodermitis.

3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß in der allgemeinen Formel (I)  $R_1$  und  $R_2$  jeweils für ein Wasserstoffatom (Iaurultam, Ia) stehen.

4. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß in der allgemeinen Formel (I)  $R_1$  für ein Wasserstoffatom steht und  $R_2$  für einen Rest der Formel (II)



(Iaurolidin; Ib) steht.

5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration an 1,1-Dioxo-perhydro-1,2,4-thiadiazin, einschließlich Metaboliten, 0,005 bis 10,00 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der topisch anzuwendenden Zubereitungen, beträgt.

# DE 100 02 304 A 1

6. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die genannte Konzentration 0.01 bis 5.00 Gew.-% beträgt.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65